m 33310

Im

262

SERAFINO BELFANTI

Intorno alla preparazione ed al dosaggio del siero contro la meningite cerebrospinale da meningococco.

Estratto dal « Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese »
Anno I - Marzo 1917 - N. 1

MILANO
TIPO-LIT. REBESCHINI DI TURATI E C.
Via Rovello, 14-16.

Intorno alla preparazione ed al dosaggio del siero contro la meningite cerebrospinale da meningococco

per

il Prof. SERAFINO BELFANTI

Direttore dell'Istituto Sieroterapico Milanese

(*Dai Laboratori dell'Istituto Sieroterapico Milanese, Direttore Prof. Dott.* **S. Belfanti.**)

La preparazione del siero antimeningococcico è una di quelle preparazioni che incontrano maggiore difficoltà, poichè spesso gli animali che si immunizzano per tale bisogna soffrono terribilmente e vanno molto di frequente soggetti ad incidenti mortali. Già Dopter ebbe a dire che la preparazione è delicatissima, ricca e fertile in incidenti che rendono assai difficile la tecnica.

Crediamo quindi far cosa utile esponendo qui in modo un po' dettagliato il procedimento che da tempo viene usato dai tecnici dell'Istituto in questa immunizzazione; tecnica che diversifica un poco da quanto fu consigliato da Dopter ed anche da quanto propose recentemente Amoss per una rapida immunizzazione sierigena dei cavalli.

Da oltre due anni già in uso presso di noi, questo procedimento — per il gran numero dei cavalli messi ad esperienza — affida ch'esso toglie le difficoltà di un tempo, sopprime un gran numero di morti, compete per rapidità col metodo preconizzato dagli Americani e sopratutto risponde allo scopo se si giudica dalle prove al letto del malato praticate in molti e disparati luoghi d'Italia, sia su soldati che borghesi, bambini e adulti; risultati che noi diamo e daremo all'attenzione medica nella parte pratica del nostro giornale.

È noto che il cavallo, come qualunque altro animale sottoposto a trattamento meningococcico, dopo le prime tre o quattro iniezioni sufficientemente ben tollerate, diventa poi ipersensibile dando segni imponenti di intolleranza caratterizzati da dispnea, barcollamento, caduta a terra. Questi fenomeni vengono talvolta superati assoggettando il cavallo ad opportune manovre, tal altra invece si aggravano conducendo l'animale ad una morte rapidissima.

I sintomi di ipersensibilità possono insorgere o subito dopo l'atto operativo della iniezione o dopo qualche ora. La frequenza di questi disturbi un tempo fu tale che quasi la metà dei cavalli in trattamento soccombeva.

Non discutiamo qui se tali fenomeni, che a prima vista si giudicherebbe appartenessero alle forme anafilattiche, siano poi tali oppure se, come vorrebbero altri (Bull), sono da ascriversi piuttosto ad embolie capillari dovute all'agglutinazione dei meningococchi introdotti, provocata dalle agglutinine già formatesi durante le primissime iniezioni. Qualunque sia la causa di questi

disturbi mortali, il fatto esiste ed impressiona e ci impressionò talmente che siamo corsi ai ripari.

I metodi di immunizzazione proposti in precedenza si riducono specialmente a due: l'iniezione endovenosa dei meningococchi (Dopter) e quella sottocutanea; a quest'ultimo rivenne Flexner dopo aver saggiato le difficoltà del primo. Dopter eliminò il pericolo dell'ipersensibilità col metodo subentrante di Besredka o di disensibilizzazione, come egli amò chiamarlo, facendo cioè precedere di qualche ora, da una piccolissima dose del materiale culturale da iniettare, l'iniezione massiva graduale cui bisogna assoggettare il cavallo per una buona immunizzazione.

Noi pure un tempo adoperammo tale metodo, che corrisponde abbastanza bene al postulato di Besredka, tanto più che esso è generalmente in uso presso l'Istituto per altre preparazioni. Nella mattinata si iniettava un quarto di cmc. di cultura e nel pomeriggio si procedeva all'iniezione del quantitativo totale prestabilito: ma anche con questo sistema, se gli accidenti mortali erano diminuiti, i fenomeni del grave shock persistevano molto di frequente.

Amoss nel Rockefeller Institut procede con buon risultato alla disensibilizzazione iniettando prima $^1/_{20}$ di cultura su agar di 24 ore e due ore dopo la dose massiva di materiale.

Noi, edotti dalla lunga e dura esperienza della pratica giornaliera e pensando che i fenomeni lamentati fossero dovuti a sensibilità anafilattica, siamo ricorsi ad un mezzo che dopo due anni circa di prove si è dimostrato molto efficace a toglierci dagli imbarazzi sopradescritti.

Già Friedberger e Mita, riprendendo il concetto di Bordet che l'assorbimento da parte dei globuli rossi degli ambocettori di un siero immunizzante è tanto più abbondante quanto più è lenta l'aggiunta dei globuli rossi, cercarono di iniettare il siero curativo il più lentamente possibile. Per ottenere una pressione costante e per regolare esattamente il liquido che doveva penetrare nella vena essi usarono da principio una semplice buretta, con tubo di gomma e morsetta, munita all'estremità di una cannula; più tardi invece venne adoperato con maggior vantaggio un apparecchio costruito appositamente (vedi fig. 1). Il mercurio contenuto nel recipiente A, coperto di paraffina, penetra più o meno rapidamente nel recipiente B, a seconda della posizione della morsetta a vite di cui è munito il tubo S^1. Dal recipiente B il liquido è spinto dalla paraffina soprastante attraverso due canne di vetro (*r*), unite con tubo di gomma (S^2), nel recipiente C. Di là il siero diluito che trovasi sotto alla paraffina entra nel tubo di vetro (r^2), poscia nel tubo di gomma (S^3) e infine attraverso la cannula nella vena. Man mano che il siero fuoriesce la paraffina nella buretta (*b*) introdotta nel collo del recipiente A si abbassa, dando così un'idea esatta della quantità di siero che è stata iniettata nella vena. La morsetta (K) va regolata in modo che il mercurio passa con estrema lentezza, goccia a goccia, nel recipiente B; nello stesso modo si effettua anche la fuoriuscita del siero diluito dal recipiente C.

L'apparecchio da me ideato perchè l'antigeno potesse essere introdotto più lentamente non solo, ma anche molto più diluito di quanto non si suole nelle comuni operazioni sui cavalli, è assai più semplice di quello degli autori succitati, ed è di facile preparazione e di facile maneggio anche a persone poco istruite (vedi fig. 2). Esso consta di due recipienti cilindrici A e B della capacità di cmc. 500 ognuno, riuniti in basso per mezzo di un tubo a forma di T, la cui branca verticale porta una gomma (S) che si unisce all'ago cannula da introdursi nella vena del cavallo; le branche orizzontali van-

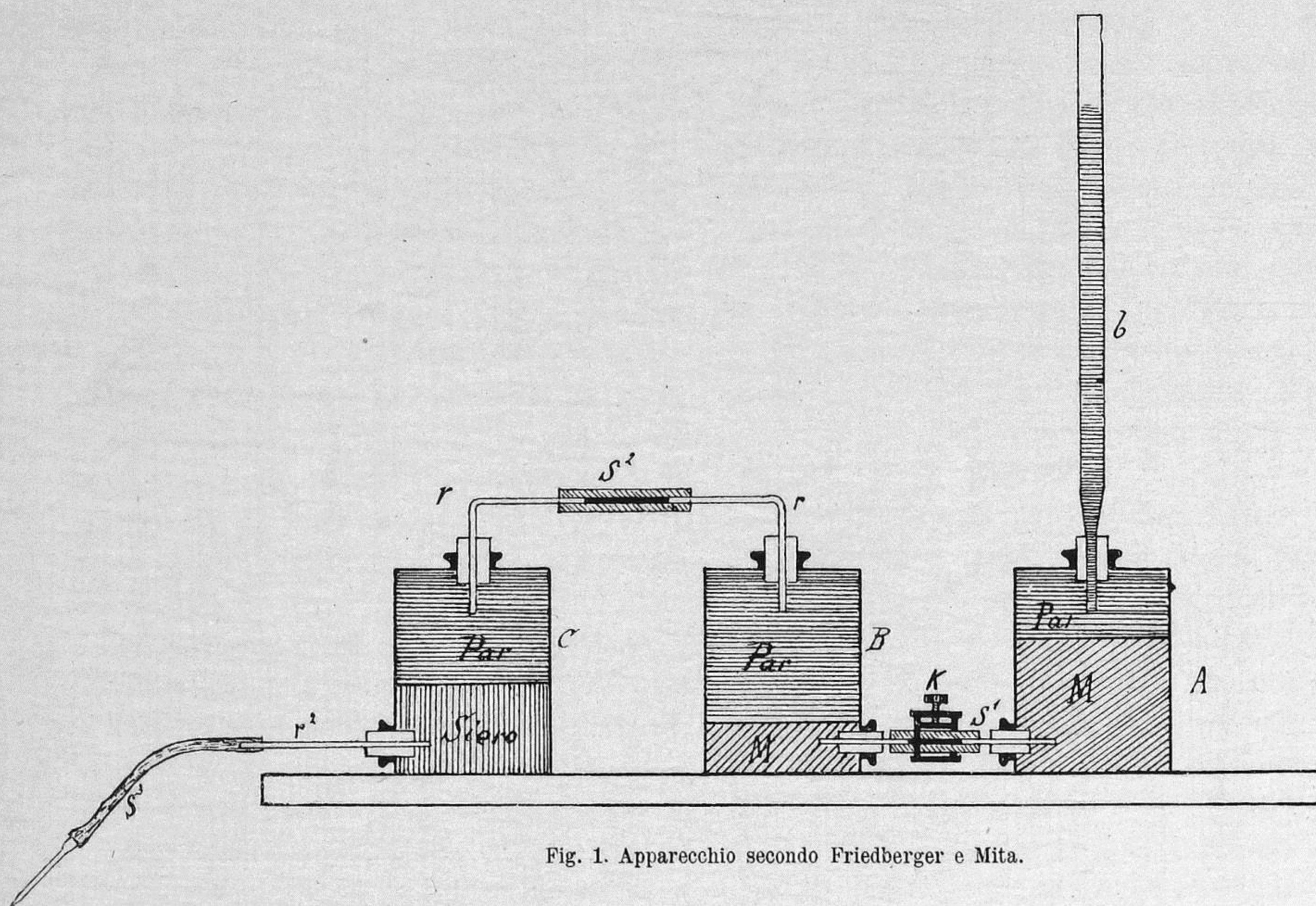



Fig. 1. Apparecchio secondo Friedberger e Mita.

no rispettivamente con altri raccordi *r*, *r* di gomma ai due cilindri. Dalla parte superiore i tubi I, I′ servono per la carica dei due recipienti: quello a sinistra per soluzione fisiologica, quello a destra per la coltura o l'antigeno da iniettare. La soluzione fisiologica come tutto l'apparecchio sono naturalmente sterilizzati in autoclave.

Non v'ha bisogno di molte parole per comprendere come l'apparecchio funziona: la coltura nel cilindro A a destra può già essere diluita in modo notevole, contenendo il vaso incirca 500 cmc.; se a questa diluizione noi per mezzo della vite a pressione V aggiungiamo la soluzione del recipiente a sinistra, si raggiunge facilmente quella qualsiasi diluizione dell'antigeno che si vuole. Caso mai la soluzione fisiologica nel recipiente B non fosse sufficiente, dato il quantitativo della coltura in A, basterà riempire con altra acqua sterile il cilindro B stesso per mezzo dell'imbuto I.

Per dare maggiore o minore pressione, e quindi maggiore o minore lentezza d'efflusso al liquido, sarà sufficiente innalzare od abbassare la tavoletta supporto dei due cilindri o premere colla pera di gomma P.

Come ho detto, con questo metodo noi abbiamo quasi eliminati gli inconvenienti della ipersensibilizzazione; è facile del resto vedere come proceda la nostra immunizzazione dando un'occhiata alla regolarità dei tracciati termometrici che susseguono le iniezioni (vedi tracciati).

***

Tolti così di mezzo gli inconvenienti che la natura proteica dei meningococchi apportava ai metodi di immunizzazione, restò a vedere quale materiale colturale convenisse usare per ottenere sieri appropriati alla cura.

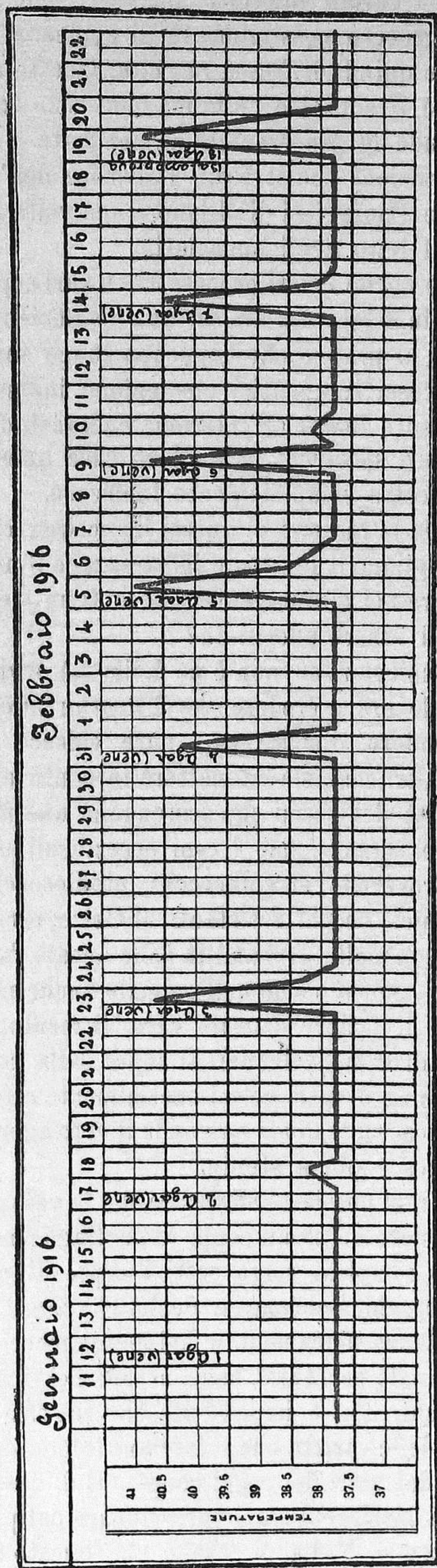
È ormai indiscutibile che i sieri, coi quali gli effetti terapeutici della iniezione endorachidea riescono persuasivi, provengono tutti da cavalli iniettati con vari ceppi di meningococco possibilmente di epidemia in corso e quindi di fresca raccolta. Questo almeno è il concetto ch'io mi sono fatto confrontando le preparazioni da noi fatte e le constatazioni che il Prof. Polverini dell'Ospedale Contagiosi di Milano a sua volta faceva al letto degli ammalati.

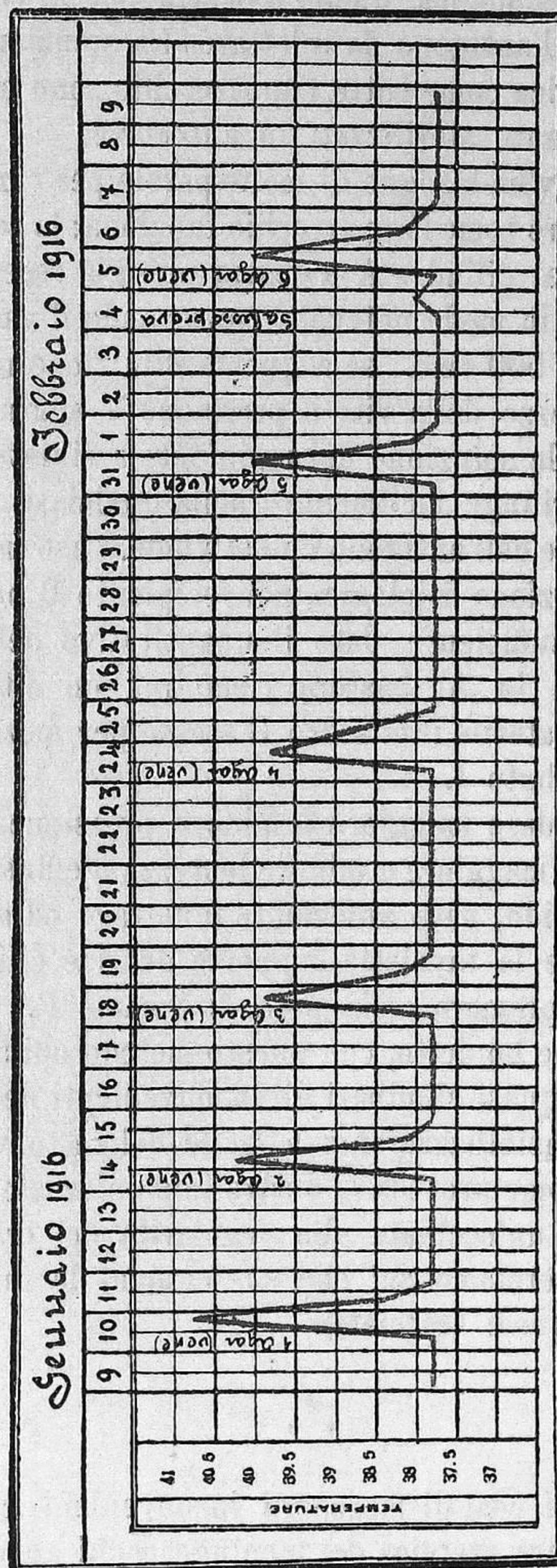
Però anche i sieri preparati con vari ceppi di meningo talora si dimostrano insufficienti; accade al pratico che dopo una lunga serie di successi terapeutici che paiono indissolubilmente legati all'iniezione endorachidea del siero specifico, in qualche caso questo si dimostra completamente inefficace.

Quale la ragione di questi insuccessi che meravigliano il pratico e imbarazzano il preparatore nel giudicare del valore di un siero atto ad essere adoperato?

La spiegazione non è nè facile nè ovvia: si tende ora a credere che il nessun valore di un siero, dimostratosi pure efficace in molti altri casi, sia da mettere in conto alla diversità dei germi che sostengono una meningite. Tralasciamo i casi eccezionali ove si ritrovarono streptococchi, stafilococchi, piocianici, cocchi resistenti al Gram, ecc., i quali con molta probabilità sono spesso falsi reperti, poichè come nell'animale anche nell'uomo il fattore causale vero, il meningococco di Weichselbaum, si copre dalla concomitanza di altri germi specialmente a forma coccacea, la quale nasconde il vero agente che cresce più a stento.

Noi non possiamo affermare che la valenza di un siero verso un ceppo di meningo possa essere completa verso tutti i ceppi di meningococchi. Sebbene si debba ritenere che la sostanza fondamentale dei meningococchi sia uguale per tutti, come accade per i gonococchi, non è impossibile che tra essi vi siano delle varietà che si lasciano influenzare meno dai sieri dei ceppi congeneri di quello che si lascierebbero impressionare dal proprio ceppo. Nulla di strano che questo ac-

Andamento dell'immunizzazione meningococcica nel cavallo N. 6.

cada ad es. anche per lo stafilococco aureo la cui unità specifica sembrerebbe tra le più solide, mentre all'atto pratico risulta costituito da piccole differenze individuali, le

Andamento dell'immunizzazione meningococcica nel mulo N. 3.

quali spiegano come il vaccino autogeno dia migliori risultati dei vaccini commerciali.

Lo stesso vale anche per *i veri meningococchi* i quali non rappresentano più in questo momento l'entità unica di Weichselbaum che noi siamo stati usati a riconoscere

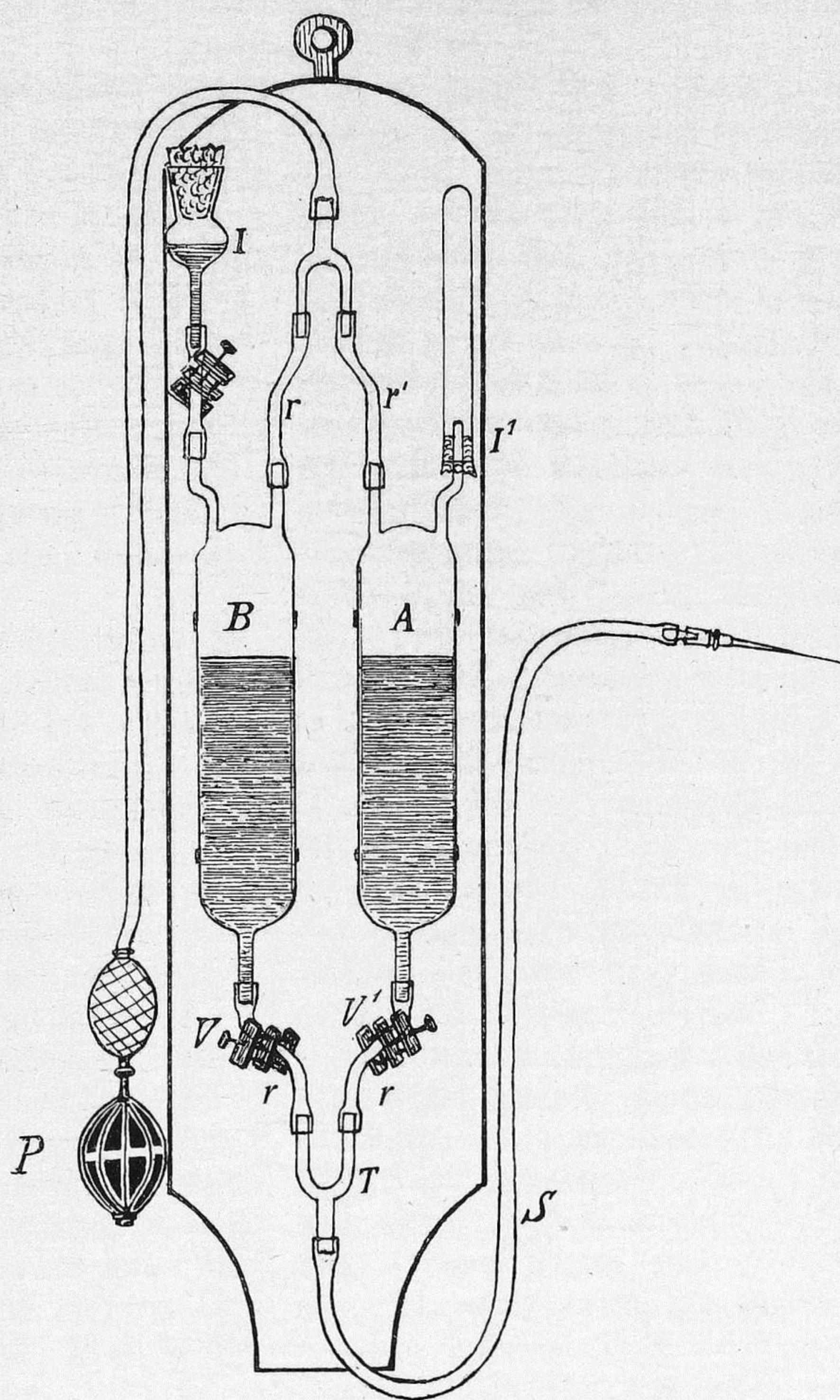



Fig. 2. Apparecchio in uso all'Istituto.

come movente maggiore di quella sindrome che chiamasi *meningite cerebro-spinale;* essi hanno dovuto cedere il posto ad altre entità simili ma non uguali, i così detti *parameningococchi*, che hanno in alcuni luoghi e in talune endemie il predominio tanto da stare nel rapporto di 6 : 4 (Ellis, Arkwright).

Dopter, che introdusse queste distinzioni, si basa nella differenziazione sul criterio biologico della agglutinabilità e delle precipitine che distinguerebbe i due gruppi.

Oggidì molti studiosi francesi ed americani accettano questo punto di vista del Dopter e trovano nelle differenze biologiche dei vari ceppi la distinzione causale delle meningiti e quindi la ragione dei supposti successi ed insuccessi del siero antimeningococcico, a seconda che questo contiene o meno il ceppo del gruppo che è causa della meningite.

Così Amoss e Wollstein dell'Istituto Rockefeller di New York preparano i cavalli fornitori del siero curativo con meningococchi normali e con parameningococchi, usando in tutto 17 ceppi di diversa provenienza ed appartenenti ai due gruppi.

Ma, come era da supporre, nemmeno questi due grandi gruppi hanno limiti ben netti; talune varietà sfumano le une nelle altre e così ora si è giunti alla pluralità anche dei parameningococchi (Darré e Dumas). Dopter infatti, in base sempre alle ricerche biologiche di coagglutinazione e coprecipitazione, fu costretto a dividere i parameningococchi in tre sottogruppi da lui chiamati α, β, γ, che avrebbero caratteristiche distinte e che dovrebbero essere tutti e tre adoperati nell'immunizzazione dei cavalli fornitori del siero antiparameningococcico.

Questi fatti, che trovano la loro analogia in altri microorganismi quali il b. coli, gli streptococchi ed anche i dissenterici — come si potrà vedere in un lavoro dell'Ascoli che compare in questo fascicolo — se dànno un criterio sulla sensibilità dei nostri mezzi di diagnosi nel distinguere varietà finora non supposte, mettono però in grande imbarazzo coloro che sovraintendono alla preparazione dei rispettivi sieri curativi, sia per la continua ricerca dei ceppi, sia anche per l'aleatorietà dei dosaggi che mutano mutando sieri e laboratorii.

Se noi esaminiamo la tavola di agglutinazione qui sotto trascritta troviamo ad es. che alcuni ceppi d'immunizzazione della nostra raccolta s'agglutinano più o meno intensamente col siero del cavallo preparato cogli stessi, mentre rispondono invece assai male tanto col siero dei Laboratorii della Sanità Pubblica di Roma quanto con quello americano e non rispondono affatto col siero dell'Istituto Pasteur. Non è presumibile che i nostri ceppi di provenienza sicura (Professor Polverini, Dergano; Laboratorii della Sanità, Prof. Gosio; Ospedale Bambino Gesù, Roma, Prof. Valagussa; Ospedale De Marchi, Milano, Prof. Cattaneo) non appartengano ad uno almeno dei gruppi ai quali è logico assegnare le forme batteriche che assomigliano, per proprietà microscopiche e culturali, al meningococco; ed è per lo meno strano come essi non abbiano ad agglutinarsi con un siero polivalente, fatto con ceppi di meningo e di parameningo, come lo è quello dell'Istituto Pasteur di Parigi.

Se noi saggiamo ancora il nostro siero 275 e gli altri sopradetti con dei parameningococchi tipo α, β e γ, gentilmente fornitimi dal Dopter stesso, possiamo leggere i risultati nella stessa tabella ai numeri 9, 10, 11 e 12. Essi ci dicono questo fatto: che mentre il siero del nostro cavallo 275 agglutina abbastanza fortemente il parameningo β e fortemente il parameningo γ, questi al contrario non vengono agglutinati affatto dal siero Pasteur verso il quale dovrebbero essere più sensibili.

La perduta valenza di agglutinabilità verso i propri ceppi è forse spiegabile per que-

TABELLA PRIMA

AGGLUTINAZIONE DI MENINGO- E PARAMENINGOCOCCHI DI FRONTE A VARII SIERI.

	TITOLO	Siero Cav. 275				Siero Roma				Siero Pasteur				Siero Americano			
		1/100	1/200	1/400	1/600	1/100	1/200	1/400	1/600	1/100	1/200	1/400	1/600	1/100	1/200	1/400	1/600
	Ceppi																
1	R¹	+++	+++	+++	++−												
2	R²	+++	+++	+++	++−												
3	C¹	+++	0	0	0	++−	++−	0	0	0	0	0	0	+++	+−		
4	X	+++	+++	+++	+++	+−−	+−	+−	+−	0	0	0	0	+−	+−	+−	+−
5	P¹	+++	+++	+++	0	++−	++−	0	0	0	0	0	0	+++	+++	0	0
6	G²	+++	+++	+++	+++	+++	+++	?	0	0	0	0	0	+++	+++	++−	?
7	G³	+++	+++	+++	+++	+++	++−	0	0	0	0	0	0	++−	++−	0	0
8	G⁴	+++	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	++−	0	0
9	P M (β)	+++	++−	0	0	?	?	?	?	0	0	0	0	0	0	0	0
10	P W (α)	0	0	0	0	+++	++−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	P L (β)	+++	++−	+−−	0	?	0	0	0	0	0	0	0	?	0	0	0
12	P (y)	+++	+++	++−	+−−	+++	+−−	0	0	0	0	0	0	+++	++−	+−−	0
13	P G																
14	Siero Cav. normale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data delle esperienze: 28-29 dicembre - 30-31 dicembre 1916. — Segno + positivo. — Segno 0 negativo.

sto siero con la sua data di preparazione che risale al febbraio del 1916.

Soltanto il parameningo tipo *α* di Dopter non verrebbe agglutinato dal nostro siero 275.

Risulta ad ogni modo che tale siero, *preparato con pochissimi ceppi* (cinque) quali per avventura ci trovavamo avere nel momento della immunizzazione all'Istituto, risponde tuttavia, come chiaramente la tabella dimostra, ai postulati ora richiesti per tali sieri, e cioè di possedere le due valenze.

Accettato il concetto che nella preparazione dei cavalli si abbia ad avere riguardo a queste nuove vedute, introducendovi il maggior numero possibile dei ceppi, vediamo ora in quale modo si possa controllare il valore di uno di questi sieri onde riconoscere quanto esso è adatto a scopo terapeutico.

*
* *

Candidamente confessiamo di non aver mezzi adeguati per riconoscere con sicurezza il valore curativo di un siero antimeningococcico, poichè nessuno dei metodi studiati finora è tale da dare *sicuro affidamento di riuscita.*

Furono proposti numerosi mezzi per rispondere a questa necessità di controllo; purtroppo però, come dissi, non uno può essere seriamente adottato ed essi servono unicamente ad indicarci grossolanamente il quantitativo maggiore o minore contenuto verso alcuni anticorpi che noi consideriamo come esponenti d'immunizzazione e accompagnanti quelli terapeutici.

Nei primissimi tempi Kolle e Wassermann proposero di dosare il valore antimicrobico del siero antimeningococcico colla deviazione del complemento: era accettato come terapeutico quello che dava una deviazione al 0,001 per cmc.

Noi pure lungamente ci siamo attenuti a tale metodo ed anche ora lo conserviamo, più per forza d'abitudine che per credenza nel suo valore, tanto più poichè tale controllo non si può fare se non con siero freschissimo, essendo che dopo un mese o poco più dalla preparazione indarno si cercherebbe nel siero l'anticorpo deviante. Va inoltre notato il fatto che spesso cavalli che dànno sieri agglutinanti e precipitanti energici perchè condotti ad alto grado d'immunizzazione, *non forniscono anticorpi devianti*, e ciò pare in rapporto a certi ceppi che si adoperano nell'immunizzazione (vedi tabella II).

Tutte le ricerche da noi istituite per controllare il valore batteriotropico (Neufeld) ed opsonico ci hanno convinto della pochissima attendibilità dei risultati che se ne ottengono, cosa del resto messa in rilievo anche dagli studiosi dell'Istituto Rockefeller e dal Dopter.

Partigiani più numerosi ha trovato in questi ultimi tempi la misurazione del contenuto in agglutinine. Anche questo metodo è correntemente in uso nel nostro Istituto. Non possiamo però esser certi, come abbiamo detto, che il contenuto del siero in agglutinine corrisponda realmente al suo valore terapeutico. Vediamo infatti nella nostra tabella I[a] che il siero Pasteur, che dovrebbe dare tutte le garanzie di una buona preparazione, non dà agglutinazione nè di fronte ai ceppi nostri e nemmeno di fronte a ceppi provenienti dallo stesso Istituto Pasteur.

Resta ancora il dosaggio del siero *in vivo*, l'unico il quale potrebbe realmente darci un soddisfacente controllo se la ricerca potesse essere assicurata a metodo. Sfortunatamente però nemmeno questa via riesce a soddisfare a tutte le esigenze nè nella prova sulla cavia giovane (Flexner), nè adoperando topi bianchi ed iniettando la cultura emulsionata in siero fresco di cavia, come recentissimamente venne proposto da Hitchens e Robinson (vedi tabella III).

Noi stessi ci siamo serviti per i nostri

TABELLA SECONDA

DOSAGGIO DI ALCUNI SIERI ANTIMENINGOCOCCICI DELL'ISTITUTO.

SIERO		DEVIAZIONE		PRECIPITINA ([1])	AGGLUTINAZIONE	
Cav.	72 (914)	0.005	+ — —		1:200	+ + +
»	14 (915)	0.01	+ + +		1:200	+ + +
»	46 »	0.005	+ + +		1:100	+ + —
»	50 »	0.005	+ + +		1:100	+ + —
»	51 »	0.001	+ + +		1:500	+ + +
»	13 »	0.005	+ + +		1:100	+ — —
»	59 »	0.01	+ + —		1:200	+ + —
»	112 »	0.001	+ + +	+ + +		
»	125 »	0.001	+ + +	+ + +		
»	244 »	0.01	+ + +	+ + +		
»	232 »	0.001	+ + +	+ + +		
»	241 »	0.001	+ + +	+ + +		
»	243 »	0.005	+ + +	+ + +		
Mulo	3 (916)	0.005	+ + +	+ + +		
»	2 »	0.005	+ + +	+ + +		
Cav.	286 »	0.005	+ + +	+ + +		
»	284 »	0.005	+ + +	+ + +		
»	282 »	0.01	+ + +	+ + —		
»	283 »	0.01	0	0		
»	2 »	0.005	+ + +	+ + +		
»	25 »	0.001	+ + +	+ + +		
»	294 »	0.005	+ + +	+ + +		
»	299 »	0.005	+ + +	+ + +		
Mulo	4 »	0.005	+ + +	+ — —		
»	1 »	0.01	+ — —	+ + +		
Cav.	70 »	0.01	0	+ + +		
»	65 »	0.01	0	+ + +		
»	91 »	0.01	0	+ + —		
»	138 »	0.005	+ + +	+ + +		
»	114 »	0.005	+ + +	+ + +		
»	153 »	0.01	+ — —	+ + —		
»	147 »	0.01	0	+ + +		
»	163 »	0.005	+ + +	+ + —		
»	191 »	0.005	+ + +	+ — —		
»	271 »	0.01	0	0		

([1]) Si ritiene positiva la precipitina quando la reazione zonale è immediata o avviene nei primi minuti (1' — 2').

sieri del dosaggio del valore protettivo nel ratto e nel topolino senza ottenere risultati soddisfacenti; ci asteniamo tuttavia da una conclusione definitiva nel dubbio che la dose mortale, che oscilla in genere entro limiti molto ampii, non sia stata sufficientemente controllata.

Che la necessità di trovare un metodo che soddisfaccia alle esigenze della preparazione sia sentita, non solo da noi ma da tutti, è stato messo recentemente in luce al Congresso della *American Association of Immunologists* a Washington, dove la discussione ha dimostrato che molto vi sia ancora da studiare intorno alla preparazione e al dosaggio del siero antimeningococcico.

Il dott. Amoss e la dottoressa Wollstein di New York confessarono che i risultati delle prove di laboratorio e quelli avuti al letto del malato stabilirebbero che la prova nell'animale è il metodo meno specifico di controllo. Hitchens e Robinson da canto loro affermano il nessun valore della prova in vitro e specialmente della deviazione del complemento: uno dei loro sieri, dopo 16 mesi di immunizzazione, non dava ancora deviazione completa alla dose di 0,01, mentre un altro — prelevato da un cavallo immunizzato col medesimo procedimento per sole tre settimane — deviava alla dose di 0,005. Secondo l'Amoss conviene usare nel dosaggio la prova dell'agglutinazione, unico metodo che sempre corrisponde bene nelle sue mani.

Perplessi di fronte a tanta contraddizione ci siamo creduti in dovere di non mai tralasciare il controllo dei nostri sieri, appena è possibile, sul letto del malato, approfittando a questo scopo della cortesia del professore Polverini, direttore dell'Ospedale pei Contagiosi di Dergano.

TABELLA TERZA

DOSAGGIO DEL SIERO IN VIVO (topolino bianco) SECONDO HITCHENS E ROBINSON.

Cultura in agar	Sieri controllati N.°: (cmc. 0.5 nel peritoneo 2 ore prima della cultura)				Siero normale (0.5 cmc.)	Cultura sola
	2059	2308	2526	2813		
cmc. 0.5	+ in 24 ore	+ in 24 ore	+ in 20 ore	+ in 20 ore	+ in 20 ore	+ in 20 ore
» 0.25	vive	vive	+ in 20 ore	+ in 24 ore	+ in 40 ore	+ in 20 ore
» 0.12	vive	vive	+ in 48 ore	+ in 24 ore	+ in 20 ore	+ in 24 ore
» 0.06	vive	vive	vive	+ in 24 ore	+ in 20 ore	+ in 48 ore
» 0.03	vive	vive	vive	vive	+ in 24 ore	+ in 24 ore

(tolto dal lavoro originale « The Journal of Immunology » Vol. I).

Fortunatamente pare (e dico pare, perchè nulla è più difficile di un giudizio sul valore terapeutico di un siero quando questo non può essere suffragato che dalla sola prova clinica) che il nostro procedimento di preparazione, con ceppi di fresco isolati, abbia fornito sieri che diedero in molti luoghi e più disparati ottimi risultati curativi.

Se ciò sia conseguenza del metodo di preparazione, se invece (come alcune correnti vorrebbero far ritenere) sia soltanto dovuto al genio epidemico reso più mansueto; sia che vogliasi darne il merito alla sola de-

compressione esercitata dal liquido che si sottrae allo speco vertebrale prima della iniezione endorachidea, il fatto che risulta dal largo e metodico uso del siero in questi ultimi tempi si è che si riesce a dominare la malattia in modo quasi insperabile.

Molto resta ancora da fare nella preparazione del siero antimeningococcico, come giustamente rilevano i biologi americani; molto vi è da approfondire sul meningococco stesso, sebbene qualche studioso *(rara avis)* abbia messa perfino in dubbio l'azione sua come causa primaria della meningite epidemica, condotto a ciò forse più da presupposti di simiglianze che, almeno fin'ora, da logica deduzione sperimentale.

Guidato appunto da questo concetto mi sono affrettato ad esporre il metodo di preparazione adoperato nell'Istituto che io dirigo, perchè esso è indubbiamente il più rapido fra i proposti; con esso è più facile ad iperimmunizzare i cavalli con dosi massive non concesse con altri metodi.

Se la buona e rapida azione esplicata dal siero sia solo fortuita o legata al suo reale valore lo diranno gli studii ulteriori; il nostro compito doveroso è di prepararlo nel miglior modo e tenerlo pronto al bisogno.

BIBLIOGRAFIA.

Amoss H. L. & Wollstein M., *A method for the rapid preparation of antimeningitis serum.* Journal of exp. Medicine, Vol. xxiii, pag. 403.

Arkwright J. A., *British Medical Journal*, 1915, pag. 885.

Briot et Dopter, *Moyen de prévenir les accidents observés chez le cheval en cours d'immunisation antiméningococcique.* Comptes rend. Soc. de Biol., 1910, Vol. 69, pag. 175.

Bull C. G., *A method of serum treatment of pneumococcic septicemia in rabbits.* Journal of exp. Medicine, Vol. xxii, pag. 466.

Darré H. et Dumas J., *Nouvelle espèce de paraméningocoques.* Comptes rend. Soc. de Biologie, 1914, Vol. 67, pag. 106.

Dopter Ch., *Étude de quelques germes isolés du rhino-pharynx, voisins du méningocoque (paraméningocoques).* Comptes rend. Soc. de Biol., Vol. 67, pag. 74.

— — *La Sérothérapie antiméningococcique.* Annales de l'Inst. Pasteur, 1910, pag. 96.

Dopter et Pauron, *Différenciation des paraméningocoques entre eux par la saturation.* Comptes rend. Soc. de Biol., 1914, Vol. 77, pp. 157, 231, 292.

Ellis A. W., *British Med. Journal*, 1915, pag. 881.

Flexner and Jobling, *Journal of exp. Med.*, 1908, vol. 10, pag. 141.

Friedberger & Mita, *Ueber eine Methode grössere Mengen artfremden Serums bei überempfindlichen Individuen zu injizieren.* Deutsche Med. Wochenschrift, 1912.

Hitchens A. P. and Robinson G. H., *Studies on antibacterial serums. 1.° Standardization of antimeningitis serum.* The Journal of Immunology, vol. i, pag. 345.

Jobling J. W., *Standardization of the antimeningitis serum.* Journal of exp. Medicine, vol. xxi, pagina 614.

Kolle W. und Wassermann A., *Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningococcenserums.* Deutsche Med. Wochenschr., 1906, pag. 609.

Kraus R. und Baecher St., *Ueber Meningokokkenserum.* Zeitschrift für Immunitätsforschung Orig., 1909, vol. 3, pag. 9.

Kraus R. und Doerr, *Wiener klinische Wochenschrift*, 1908.

Neufeld F., *Ueber die Wirkungsweise und die Wertbestimmung des Genickstarreserums.* Mediz. Klinik, 1908, N. 30.

— — *Weitere Untersuchungen über die Wertbestimmung des Genickstarrserums.* Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte, vol. xxxiv, pag. 266.

Olmstead M. P., Du Bois P. L. and Schweitzer R., *A study of the grouping of meningococcus strains.* The Journal of Immunology, vol. 1, pag. 307.

Proceedings of the American Association of Immunologists, Third annual Meeting, Washington, 11 may 1916, the Journal of Immunology, vol. 1, pag. 465.

Wollstein M., *Parameningococcus and its antiserum.* Journ. of exp. Medicine, vol. xx, pag. 201.